

Tierärztl. Umschau 56, 135 – 141 (2001)

# Die postischämische kontraktile myokardiale Dysfunktion – Nicht zwangsläufig ein Infarkt!

von F. Vennemann

(3 Abbildungen, 1 Tabelle, 26 Literaturangaben)

**Kurztitel:** Das »myocardial stunning«

**Stichworte:** Koronare Ischämie – »stunning« – »preconditioning« – »hibernation« – Infarkt

## Zusammenfassung

Viele Jahrzehnte nahm man an, dass eine koronare Ischämie zwangsläufig einen Infarkt des unterversorgten Gebietes zur Folge hätte. In den letzten 30 Jahren haben viele Wissenschaftler in unterschiedlichen Versuchmodellen gezeigt, dass der Herzmuskel, abhängig von der Dauer der Ischämie, in der Lage ist, einer manifesten Zellnekrose entgegen zu steuern. Dabei stehen dem Organismus viele Wege offen, letale Insulte zu verhindern. Eine dieser Möglichkeiten resultiert im »myocardial stunning«. Humanmedizinisch ein stark untersuchtes Gebiet ist es veterinärmedizinisch pathophysiologisch kaum bekannt geworden.

## Abstract

**The postischaemic contractile myocardial dysfunction – not an infarct in every case!**

**Key words:** coronary ischemia – stunning – preconditioning – hibernation – infarct

For many decades it was presumed that coronary ischaemia would always cause an infarct in the area suffering an insufficient blood supply. During the last 30 years, many scientists have developed various models which demonstrated the ability of cardiac muscle to avoid severe necrosis, dependent on the duration of ischaemia. The organism has many options to prevent potentially lethal insults. One of these options is via »myocardial stunning«. As this is a phenomenon almost exclusively confined to investigation in the human field of medicine, this pathophysiological event remains relatively unknown in veterinary medicine.

## Einleitung

Die kontraktile myokardiale Dysfunktion stellt neben letalen Arrhythmien die wichtigste klinische Manifestation der koronaren Herzerkrankung dar (Rowe et al., 1983). Dabei wurde viele Jahrzehnte, bis in die frühen siebziger

Jahre der regionale Verlust der Kontraktilität als irreversibles Geschehen aufgefaßt (Rahimtoola, 1989), d.h. das eine koronare Ischämie ungeachtet ihrer Dauer eine Nekrose des unterversorgten Gebietes zur Folge hätte. Diese Hypothese wurde 1975 von Heyndrickx et al. in Frage gestellt. Sie wiesen eine prolongierte Dysfunktion im vitalen Myokard von Hunden einige Stunden nach einer kurzdauernden Ischämie nach (Heyndrickx et al., 1975). Diese reversible myokardiale Dysfunktion, die in histologisch unauffälligem Myokard auftritt, nannte man myokardiales »stunning« (Braunwald und Kloner, 1982; Bolli, 1990).

Die klinischen Situationen, in denen »stunning« auftritt, sind zahlreich. Sie umfassen z.B. die stabile und instabile Angina pectoris oder den akuten Myokardinfarkt mit früher Reperfusion (spontan oder durch Lyse induziert).

In der Veterinärmedizin bis heute nahezu unbeachtet ist das »myocardial stunning« in der Humanmedizin eines der meist untersuchten Forschungsgebiete der experimentellen Kardiologie geworden.

## 1 Die myokardiale Ischämie

Eine Ischämie stellt eine Verminderung

oder Unterbrechung der Durchblutung eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr dar. Im Falle der myokardialen Ischämie kann diese mangelhafte Blutzufuhr verschiedene Ursachen haben. Der koronare Blutfluß kann gestört (Stenose), nicht ausreichend (z.B. durch ein Mißverhältnis zwischen Bedarf und Angebot) oder vollkommen unterbrochen sein (Okklusion). Von besonderer Bedeutung ist dabei u.a. der Ort der Blutflussstörung und damit die Schwere des ischämischen Geschehens. Die Ausdehnung kann sowohl begrenzt, d.h. fokal, oder das gesamte Organ betreffend, d.h. global, sein. Der zweite essentielle Faktor ist die Zeit. Von ihm hängt häufig die Reversibilität oder der unwiderrufliche Verlust von Funktionalität und Integrität ab. Je nach Dauer und Schwere eines ischämischen Geschehens, bilden sich verschiedene Phänomene aus. Abbildung 1 zeigt mögliche Folgen einer myokardialen Ischämie.

## 1.2 Myokardiales »stunning«: Definition, Klassifikation und hypothetische Mechanismen

Häufig wird bei Vorliegen einer kontraktile Dysfunktion in postischämischen Myokard, der andere Ursachen, wie z.B. eine myozytäre Nekrose, zugrunde liegen, fälschlicherweise angenommen, dass es sich um »stunning« handelt. Der Begriff »stunning« ist als eine postischämische Dysfunktion definiert, die nach Reperfusion mit normalem koronarem Blutfluss bestehen bleibt, ohne dass eine irreversible Zellschädigung vorliegt. Ein wesentlicher Aspekt dieser Definition ist die vollständige Reversibilität dieser Dysfunktion, unabhängig von ihrem Schweregrad und ihrer Dauer. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen, die zur postischämischen Dysfunktion führen, sind in unterschiedlichen experimentellen Modellen beschrieben worden. Die Klassifikation erfolgt entsprechend dieser auslösenden Mechanismen für »stunning«.

**»Stunning« nach einer ischämischen Episode**

Beim Hund führt eine Koronarokklu-

**Tabelle 1: Mögliche Mechanismen des »myocardial stunning«**

Wahrscheinliche Mechanismen

- Entstehung von freien Sauerstoffradikalen
- Entkoppelung von Exzitation und Kontraktion aufgrund einer Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums
- intrazelluläre Kalziumüberladung

Andere diskutierte Mechanismen

- insuffiziente mitochondriale Energieproduktion
- gestörte Energieutilisation der Myofilamente
- Störung der sympathikoadrenergen Ansprechbarkeit
- Störung der Myokardperfusion
- Schädigung der extrazellulären Kollagenmatrix
- Reduzierte Ca<sup>2+</sup>-Empfindlichkeit der Myofilamente

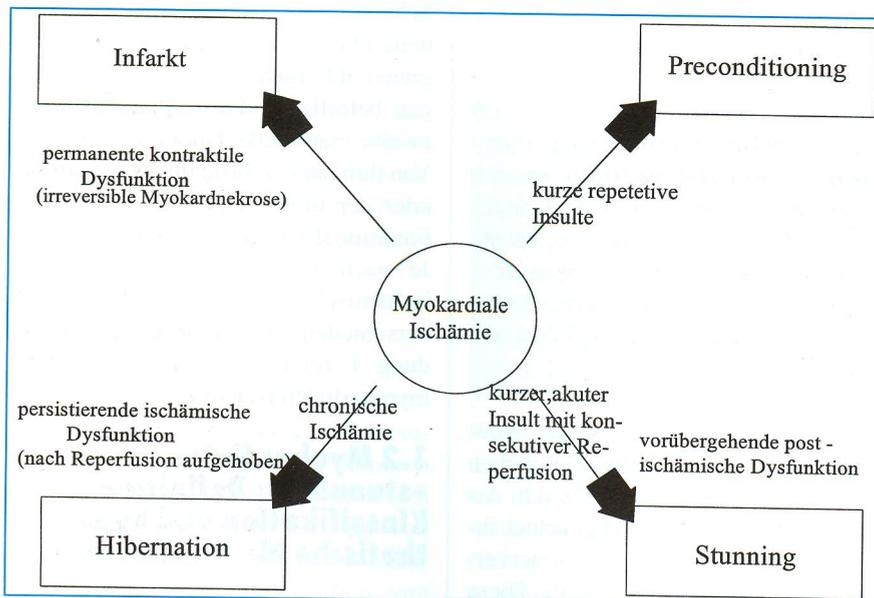


Abb. 1: Mögliche Folgen der myokardialen Ischämie

sion von weniger als 20 min Dauer nicht zur Myokardnekrose (Kloner et al., 1983). Jedoch resultiert eine prolongierte Beeinträchtigung der regionalen kontraktile Funktion (Bolli et al., 1988). Hierbei handelt es sich um das »klassische« experimentelle Modell für myokardiales »stunning«, in welchem das Phänomen erstmalig beschrieben wurde und das noch immer am häufigsten verwendet wird (Heyndrickx et al., 1975).

**»Stunning« nach multiplen ischämischen Episoden**

Wiederholte Koronarokklusionen von jeweils 5-10 min Dauer haben einen kumulativen Effekt auf die systolische Funktion und führen zu einer prolongierten Beeinträchtigung der kontraktile Funktion (Nicklas et al., 1985; Becker et al., 1986).

Es ist bislang unklar, ob wiederholte Ischämien einen Einfluss auf die Zeitdauer bis zur vollständigen Erholung

von »stunning« haben. Der wesentliche Unterschied repetitiver Ischämien gegenüber einer einzelnen 10- bis 15minütigen Koronarokklusion besteht darin, dass die ventrikuläre Dysfunktion sich langsamer entwickelt und die Gesamtdauer der Ischämie deutlich länger ist.

**»Stunning« nach einer partiell irreversiblen ischämischen Episode (subendokardialer Infarkt)**

Nach einer Ischämiedauer von mehr als 20 min, aber weniger als 3 h kommt es beim Hund im betroffenen Myokardareal zu einer subendokardialen Infarktzierung bei noch vitalem subepikardialen Myokard (Jennings und Reimer, 1983). Allerdings dauert die Erholung dieser subepikardialen Dysfunktion bis zu Wochen (Heyndrickx et al., 1978; Kloner et al., 1983). Bei dieser Form der postischämischen Dysfunktion ist es extrem schwierig, den Effekt verschiedener Therapieinterventionen zu

untersuchen, da die betroffene reperfundierte Myokardregion ein komplexes Mischbild von nekrotischem Subendokard und »stunned« Subepikard mit nicht bestimmbar Anteilen dieser beiden Schichten darstellt. Andere Störgrößen stellen die mögliche Expansion des infarzierten Gewebes und dessen progressiver Ersatz durch Narbengewebe dar.

**»Stunning« nach globaler Ischämie während der Kardioplegie »in vivo«**

Ein nahezu ausschließlich humanmedizinischer Ansatz: Trotz der Anwendung der hypothermischen Kardioplegie ruft die globale Ischämie prolongierte Kontraktilitätsstörungen hervor. Die Reversibilität dieser Störungen ist noch nicht experimentell belegt, die klinischen Beobachtungen nach koronarchirurgischen Eingriffen legen jedoch den Schluß nahe, sie dem Phänomen des »stunning« zuzuordnen (Bolli, 1990).

**»Stunning« nach anstrengungs-induzierter Ischämie**

Stressfaktoren, wie z.B. körperliche Anstrengungen, rufen bei Mensch und Tier mit einer blutflusslimitierenden Koronarstenose myokardiale Ischämie und Dysfunktion hervor (z.B. Windhundrennen). Nach Beendigung der Anstrengung persistiert diese Kontraktilitätsstörung. »Stunning« kann ebenso bei einer »high-flow« Ischämie auftreten, d.h. bei einem das Sauerstoffangebot übertreffenden Sauerstoffbedarf. Unbekannt ist, ob alle Formen des »stunning« einer gemeinsamen Pathogenese entstammen (Bolli, 1990).

**Schweregrad des »myocardial stunning«**

Nach einer Koronarokklusion von 10 bis 15 min Dauer besteht beim wachen Hund eine enge Koppelung zwischen dem Schweregrad der myokardialen Dysfunktion nach der Reperfusion und dem Ausmaß der Blutflussreduktion während der Ischämie.

Selbst geringe Unterschiede der Perfusion während der Ischämie führen zu ausgeprägten Veränderungen der postischämischen funktionellen Erholung (Bolli et al., 1988). Außerdem ist die Dysfunktion in den inneren subendokardialen Schichten ausgeprägter als in den äußeren ventrikulären Schichten

(Nicklas et al., 1985). Der Schweregrad des »stunning« korreliert direkt mit der Dauer der Ischämiezeit (Heyndrickx et al., 1975; Preuss et al., 1987). Hieraus ergeben sich zwei wichtige Aspekte: Unabhängig vom bisher nicht vollständig geklärten Mechanismus des »stunning« muss dieser durch eine Ischämie initiiert und moduliert werden, und obwohl es sich beim »stunning« um eine Form des Reperfusionsschadens handelt, ist es die Ischämie, die diesen Schädigungsprozess in Gang setzt. Als Folge kann angenommen werden, dass jede Intervention, die zu einer Steigerung der Perfusion während der Ischämie führt, die Erholung des »stunning« begünstigt.

**Mechanismus des »myocardial stunning«**

Bei »myocardial stunning« handelt es sich um einen multifaktoriellen Prozess mit komplexen zellulären Veränderungen und der Interaktion multipler pathogenetischer Mechanismen. Bisher kann keine der in Tabelle 1 aufgeführten Theorien die Kaskade von Ereignissen, die zur postischämischen, kontraktilen Dysfunktion führen, allein und vollständig erklären. Beispielsweise kann die Hypothese, daß Sauerstoffradikale die postischämische Dysfunktion verursachen, nicht erklären, wie es zur mechanischen Fehlfunktion kommt (Rolf et al., 1997). Eine Integration der verschiedenen Hypothesen ist dadurch erschwert, dass fast jede der Hypothesen in einem anderen Modell entwickelt worden ist. Die verschiedenen Hypothesen schließen sich allerdings nicht gegenseitig aus, sondern stellen wahrscheinlich verschiedene Aspekte der pathophysiologischen Sequenz dar. Eine Zusammenfassung der derzeit aktuellen Arbeitshypothese zum Pathomechanismus des »myocardial stunning« ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

**Entstehung von freien Sauerstoffradikalen**

Bolli et al. postulierten, dass die Entstehung des »stunning« zumindest teilweise auf die Entstehung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten zurückzuführen sei [5]. Dazu zählten sie das Peroxidation ( $\cdot O_2^-$ ), das Hydrogenperoxid ( $H_2O_2$ ) sowie das Hydroxylradikal ( $\cdot OH^-$ ). Im

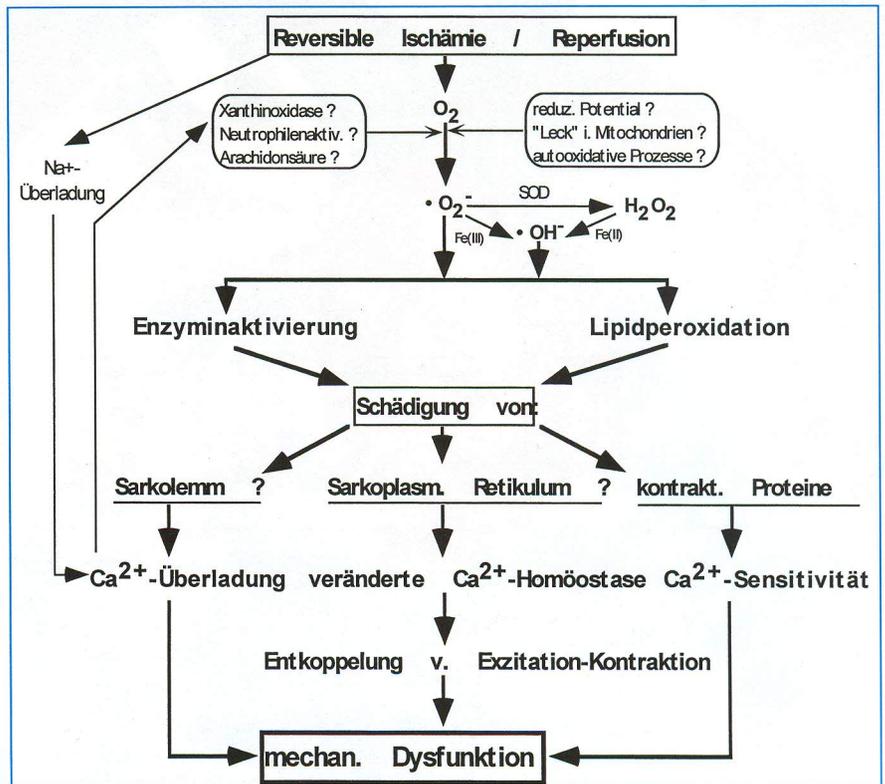


Abb. 2: Möglicher integrativer Pathomechanismus

Versuch an Hunden wiesen sie nach, daß die Gabe von Superoxiddismutase (SOD; ein Enzym, das die Umwandlung von  $\cdot O_2^-$  zu  $O_2$  und  $H_2O_2$  katalysiert) und Katalase (ein Enzym, das  $H_2O_2$  zu  $O_2$  und  $H_2O$  reduziert) die Erholung der Myokardfunktion nach Reperfusion signifikant verbesserte. Allerdings erbrachte nur die Kombination beider Enzyme eine signifikante Verbesserung. Die Resultate implizieren, daß  $\cdot O_2^-$  und  $H_2O_2$  über einen Zellschaden an der Entstehung des »stunning« beteiligt sind. Ob ein direkter zytotoxischer Mechanismus vorliegt, ist jedoch nicht bekannt (Bolli, 1990). Die Detektion und direkte Messung der Sauerstoffradikale im »stunned myocard« erfolgte u.a. von Gross et al. (Gross et al., 1986). Der Mechanismus der Schädigung durch die Sauerstoffradikale ist hypothetisch. Freie Radikale sind reaktiv ohne spezifisches Ziel, d.h., sie schädigen alle zellulären Komponenten. Zwei Schlüsselkomponenten der Zielsetzung scheinen Proteine und Lipide zu sein (Gross et al., 1986; Bolli, 1990). Die Denaturierung der Proteine sowie die Peroxidierung mehrfach ungesättigter Fettsäuren der Zellmembran scheinen einen pathogenetischen Mechanismus bei der Entstehung des

»stunning« darzustellen. Über den exakten Angriffspunkt der Radikale herrscht in der Literatur völlige Uneinigkeit (Rowe et al., 1983; Gross et al., 1986). Als Angriffsorte werden u.a. das Sarkolemm und das sarkoplasmatische Retikulum, Transportkanäle für den  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ -Austausch sowie diverse Enzyme postuliert.

**Entkoppelung von Exzitation und Kontraktion aufgrund einer Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums**

Das sarkoplasmatische Retikulum im Bereich des ischämischen Myokards zeigte in diversen Versuchen eine Abnahme des  $Ca^{2+}$ -Transportes in Verbindung mit der Reduktion der  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$ -ATPase (Bolli, 1990). Ergänzend verbesserte sich die Erholung des Myokard nach Ischämie durch die Gabe von Kalzium sowie durch Einsatz von inotropen Substanzen in-vivo (Ambrosio et al., 1987).

**Intrazelluläre Kalziumüberladung**

Es gibt zahlreiche Hinweise für die exponierte Rolle, die der Kalziumüberschuss in der Pathogenese des »stunning« zu spielen scheint. Die Reperfusion von isolierten Herzen nach Ischä-

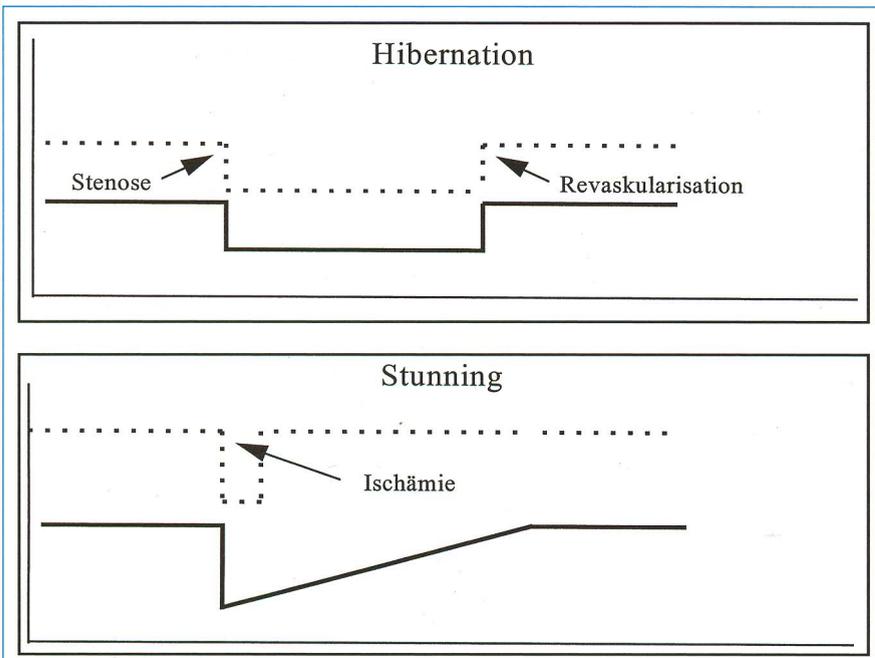


Abb. 3: Schematische Darstellung der zeitlichen Beziehung von myokardialer Perfusion (unterbrochene Linie) und regionaler kontraktile Funktion (durchgehende Linie).

Obere Abbildung: Hibernation. Bei der Hibernation wird die kontraktile Funktion an eine persistierende Hypoperfusion während einer prolongierten Ischämie angepaßt.

Untere Abbildung: »Stunning«. Beim »stunning« dauert die myokardiale Dysfunktion nach Beendigung der Ischämie und Wiederherstellung der Perfusion über Stunden bis Tage an.

mie mit Lösungen, die erhebliche Mengen an Kalzium enthalten, verstärken die Kontraktionsstörungen signifikant (Kloner et al., 1983). Die Konfrontation isolierter Herzen mit einer Kalziumüberladung ruft auch ohne Ischämie metabolische und mechanische Abnormitäten, ähnlich denen des »stunning«, hervor (Bolli, 1990). Eine intrazelluläre Azidose während der frühen Reperfusion kann das »stunning« signifikant vermindern. Da die Azidose nicht nur den Influx des Kalziums in die Zelle (durch die Inhibition des  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -Austausches sowie eine Hemmung der langsamen Kalziumkanäle) vermindert, sondern auch die intrazelluläre Bindung des Kalziums verringert, legen vorgenannte Ergebnisse den Schluss nahe, dass der intrazelluläre Kalziumüberschuß an den pathogenetischen Mechanismen des »stunning« beteiligt ist (Bolli, 1990).

#### Insuffiziente mitochondriale Energieproduktion

Der ATP-Spiegel im »stunned myocardium« ist herabgesetzt und regeneriert

sich nur langsam (Preuss et al., 1987). Daher wurde in den achtziger Jahren die Hypothese aufgestellt, dass das postischämische Myokard unfähig sei, genügend hochenergetische Phosphate zu resynthetisieren. Es wurde jedoch in diversen Studien gezeigt, daß das Phosphokreatinin im »stunned myocardium« normal oder sogar erhöht ist. Das legt nahe, dass die Phosphorylierungsfähigkeit der Mitochondrien erhalten ist. Die Substitution mit ATP erbrachte keine Verbesserung des »stunning« (Kloner et al., 1983; Taegtmeyer et al., 1985).

#### Gestörte Energieutilisation der Myofilamente

»Stunning« ist verbunden mit einer Abnahme der myofibrillären Kreatinkinase-Aktivität sowie mit einer Reduzierung des Substrates (freies ADP), das für die Bildung von ATP gebraucht wird.

Es wurde postuliert, dass diese Veränderungen die normale Energieutilisation stören könnten. Ambrosio et al. (Ambrosio et al., 1987) zeigten jedoch,

dass die residuale Aktivität der myofibrillären Kreatin-Kinase ausreicht, um die myofibrilläre ATPasereaktion auf einem normalen Niveau zu halten.

#### Störung der sympathikoadrenergen Ansprechbarkeit

Nach einer 25minütigen Koronarokklusion verliert das reperfundierte Myokard die Fähigkeit, auf sympathische Stimuli inotrop zu reagieren (Heusch et al., 1986). Grund ist eine Degeneration der sympathischen Nervenfasern. Dieses scheint jedoch kein hinreichender Grund für »stunning« zu sein, da eine Axondegeneration selbst nach einer 15minütigen Ischämie noch nicht auftritt, im Gegensatz zum »stunning«.

Weiterhin findet »stunning« auch in isolierten, d.h. denervierten Herzen statt. Die Störung der sympathischen Ansprechbarkeit scheint demzufolge keine größere Rolle bei der Entstehung des »stunning« zu spielen.

#### Störung der Myokardperfusion

Heyndrickx et al. (1978) postulierten eine fortgesetzte subendokardiale Minderdurchblutung (~ 20%) als auslösenden und erhaltenden Mechanismus für »stunning« (Heyndrickx et al., 1978). Es scheint jedoch keine direkte Korrelation zwischen reduzierter subendokardialer Perfusion und Wanddicke im postischämischen Myokard zu geben (Bolli et al., 1989; Bolli et al., 1990). Außerdem scheint keine direkte Korrelation zwischen systolischer Dysfunktion und Minderdurchblutung (~ 20%) zu bestehen.

#### Schädigung der extrazellulären Kollagenmatrix

Nach repetitiven Koronarokklusionen findet man im Bereich der extrazellulären Kollagenmatrix strukturelle Defekte. Diese Defekte wurden als Auslöser für »stunning« postuliert (Bolli, 1990).

Bedenkt man den Zeitraum der Resynthese oder Remodellierung der Kollagenmatrix (bis zu Wochen), ist eine Erholung des »stunned myocardium« innerhalb weniger Stunden nicht zu erklären (Lew et al., 1985). Die Schädigung der extrazellulären Kollagenmatrix scheint demnach nicht der Auslöser für »stunning« zu sein.

### Reduzierte $Ca^{2+}$ -Empfindlichkeit der Myofilamente

Im Absatz »intrazelluläre Kalziumüberladung« wurde bereits gesagt, dass der Kalziumspiegel im Gegensatz zu früheren Annahmen erhöht ist. In diesem kausalen Zusammenhang wurde von verschiedenen Autoren eine mangelnde Empfindlichkeit für  $Ca^{2+}$  gefolgert (Bollí, 1990). Diese Hypothese wurde an In-vitro-Modellen aufgestellt. Zwei In-vivo-Beobachtungen sprechen jedoch gegen diese Hypothese. Wenn das »stunned myocardium« inotropen Stimuli ausgesetzt wird, zeigt es eine normale oder beinahe normale kontraktile Reserve (Becker et al., 1986). Weiterhin zeigte sich, daß die Ansprechbarkeit des Myokards gegenüber intrakoronarem Kalzium nicht herabgesetzt ist (Bollí, 1990). Wenn es sich um eine allgemeine Minderung der  $Ca^{2+}$ -Empfindlichkeit handelt, sollte diese auch für inotrope Stimuli und exogenes Kalzium gelten.

### Möglicher integrativer Pathomechanismus der postischämischen myokardialen Dysfunktion (»stunning«) (s. Abb. 2)

Die Reperfusion nach transitorischer reversibler Ischämie kann zu gesteigerter Bildung von Sauerstoffradikalen ( $\bullet O_2^-$ ) über mehrere Mechanismen führen: 1. erhöhte Aktivität der Xanthin-Oxidase, 2. Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, 3. Aktivierung der Arachidonsäurekaskade, 4. Akkumulation von reduzierenden Substanzen während der Hypoxie, 5. Veränderungen des intramitochondrialen Elektronentransportsystems mit der Folge einer verstärkten Reduktion von Sauerstoff und 6. Autooxidation von Katecholaminen und anderen Substanzen. Die Superoxiddismutase (SOD) katalysiert die Bildung von Wasserstoffperoxid aus Sauerstoffradikalen; in Gegenwart von katalytischem Eisen reagieren  $\bullet O_2^-$  und  $H_2O_2$  in einer Haber-Weiss-Reaktion zum Hydroxylradikal ( $\bullet OH$ ).  $\bullet O_2^-$  und  $\bullet OH$  schädigen Proteine und ungesättigte Fettsäuren mit der Folge von Enzyminaktivierung und Lipidperoxidation.

Nach einer reversiblen Ischämie führt das Ausmaß dieser Schädigungen noch nicht zum Zelltod, verursacht jedoch Dysfunktionen der wesentlichen Zell-

organellen. Die postulierten Zielorganellen der Schädigung sind: 1. das Sarkolemm mit der Folge des Verlustes der selektiven Permeabilität, Beeinträchtigung der ATP-Aktivität und des  $Ca^{2+}$ -Transportes aus der Zelle, 2. das Sarkoplasmatische Retikulum mit der Folge einer Störung der  $Ca^{2+}$ -Sequestration, 3. die kontraktile Filamente mit der Folge einer geringeren  $Ca^{2+}$ -Sensitivität. Gleichzeitig kann es nach Ischämie und Reperfusion durch Hemmung der  $Na^+$ - $K^+$ -ATPase und Azidose zu einer zellulären  $Na^+$ -Überladung kommen. Dieses verstärkt die  $Ca^{2+}$ -Überladung durch einen gesteigerten  $Ca^{2+}$ - $Na^+$ -Austausch. Die Steigerung des intrazellulären  $Ca^{2+}$  aktiviert Phospholipasen und andere degenerative Enzyme und verstärkt die Schädigung der genannten Zellorganellen. Außerdem verursacht die  $Ca^{2+}$ -Überladung selbst eine Verschlechterung der kontraktile Funktion und steigert über eine Konversion der Xanthin-Dehydrogenase zu Xanthin-Oxidase die Produktion freier Sauerstoffradikale. Als Konsequenz dieser komplexen Interaktionen resultiert eine reversible Depression der myokardialen Kontraktilität.

### 1.3 Hibernation

Eine weitere vom »stunning« zu unterscheidende Manifestation einer kontraktile Dysfunktion in vitalem Myokard stellt die »Hibernation« dar. Diese wurde erstmals bei Patienten mit chronischer ischämischer Herzerkrankung beschrieben, deren Myokardfunktion sich nach chirurgischer Revaskularisation und damit der Restitution der Sauerstoffbilanz unmittelbar erholte (Flameng et al., 1981; Flameng et al., 1984). Als Erklärungshypothese wird eine Reduktion der regionalen Kontraktilität mit Senkung des Energiebedarfs unter der chronischen Hypoperfusion angenommen (Rahimtoola, 1985), sodass eine Infarzierung verhindert wird. Sowohl »stunning« als auch »Hibernation« stellen demnach eine kontraktile Dysfunktion in vitalem Myokard dar. Sie unterscheiden sich jedoch grundsätzlich bei Betrachtung des myokardialen Blutflusses des betroffenen Myokardareals (Siehe Abb. 3). Bei der Hibernation wird die kontraktile Funktion an eine persistierende Hypo-

perfusion während einer prolongierten Ischämie angepaßt. Demgegenüber handelt es sich beim »stunning« um einen Zustand, bei welchem die myokardiale Dysfunktion nach Beendigung der Ischämie und Wiederherstellung der Perfusion über Stunden bis Tage andauert (Braunwald und Kloner, 1982). Unabhängig vom zugrundeliegenden Pathomechanismus kann eine protrahierte myokardiale Dysfunktion, welche lange Zeit als Ausdruck einer irreversiblen Nekrose angesehen wurde, in vitalem Myokard mit der Möglichkeit einer vollständigen Restitution der regionalen Funktion auftreten. Allerdings spielen beide reversiblen Konditionen, »stunning« und Hibernation, eine wichtige Rolle sowohl beim akuten, postischämischen kardialen Pumpversagen als auch bei der Ausbildung der chronischen ischämischen Kardiomyopathie (Kloner et al., 1989).

### 1.4 Preconditioning

Bis vor etwa fünfzehn Jahren glaubte man, dass reversibel geschädigtes Myokard anfälliger für die Auswirkungen kurzfristiger Ischämien sei. Das Gegenteil scheint jedoch der Fall zu sein. Dieses Paradoxon wurde als »ischemic preconditioning« bezeichnet und definiert damit eine schnelle adaptive Antwort auf einen kurzen ischämischen Insult, welche die Zelltodesrate während subletaler, prolongierter Ischämien, verlangsamt (Vroom und van Wetzel, 1996). Dabei wird sowohl der ATP-Verbrauch als auch die anaerobe Glykolyse gesenkt. Preconditioning führt zwar zu keiner erfaßbaren kontraktile myokardialen Dysfunktion, wird hier jedoch als Ischämiefolge und als »infarktgrößenlimitierender Faktor« aufgeführt.

Damit soll gezeigt werden, daß eine Ischämie, in diesem Fall die koronare Ischämie, nicht wie lange Zeit angenommen wurde zwangsläufig zu einem Infarkt führt, sondern abhängig von der Dauer der Ischämie, der Organismus Wege gefunden hat, vulnerables Gewebe zu schützen.

#### Literatur

I. Ambrosio, G., W. E. Jacobus, C. A. Bergman, H. F. Weismann and L. C. Becker (1987): Preserved high energy phosphate metabolic reserve in globally »stunned« hearts despite reduction of

basal ATP content and contractility. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 19, 953-961.

2. Becker, L. C., J. H. Levine, A. F. DiPaula, T. Guanieri and T. R. Aversano (1986): Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and postextrasystolic potentiation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 7, 580-584.

3. Bolli, R., W. X. Zhu, J. I. Thornby and P. G. O'Neill (1988): Time-course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 254, H102-H114.

4. Bolli, R., J. F. Triana and M. O. Jeroudi (1989): Postischemic mechanical and vascular dysfunction (myocardial stunning and vascular stunning) and the effects of calcium channel blockers on ischemia/reperfusion injury. *Clin. Cardiol.* 12, 1-16.

5. Bolli, R. (1990): Mechanism of myocardial »stunning«. *Circulation* 82, 723-738.

6. Bolli, R., J. F. Triana and M. O. Jeroudi (1990): Prolonged impairment of coronary vasodilation after reversible ischemia: Evidence for microvascular stunning. *Circ. Res.* 67, 332-336.

7. Braunwald, E. and R. A. Kloner (1982): The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66, 1146-1149.

8. Flameng, W., R. Suy and F. Schwarz (1981): Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: Determinants of reversible segmental asynergy postrevascularization surgery. *Am. Heart. J.* 102, 846-856.

9. Flameng, W., L. Wouters and P. Sergeant (1984): Multivariate analysis of angiographic, histologic, and electrocardiographic data in patients with coronary artery disease. *Circulation* 70, 7-17.

10. Gross, G. J., N. E. Farber, H. F. Hardman and D. C. Warltier (1986): Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am. J. Physiol.* 250, 66-73.

11. Heusch, G., J. Schipke and V. Thamer (1986): Sympathetic mechanisms in poststenotic myocardial ischemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8 Suppl. 3, S33-S42.

12. Heyndrickx, G., R. Millard, R. McRitchie, P. Maroko and S. Vatner (1975): Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusions in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 56, 978-990.

13. Heyndrickx, G. R., H. Baig, P. Wellens, I. Leusen, M. C. Fishbein and S.F. Vatner (1978): Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am. J. Physiol.* 234, H653-H660.

14. Jennings, R. B. and K. A. Reimer (1983): Factors involved in salvaging ischemic myocardium: effects of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 68, 1-25.

15. Kaneko, M., R. E. Beamish and N. S. Dhalla (1989): Depression of heart sarcolemmal Ca<sup>2+</sup> pump by oxygen free radicals. *Am. J. Physiol.* 256, H368-H374.

16. Kloner, R. A., S. G. Ellis, R. Lange and E. Braunwald (1983): Studies of experimental coronary artery occlusion: effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 68, 1-8.

17. Kloner, R. A., K. Przyklenk and B. Patel (1989): Altered myocardial states. The stunned and hibernating myocardium. *Am. J. Med.* 86 Suppl. 1A, 14.

18. Lew, W. Y. W., Z. Chen, B. Guth and J. W. Covell (1985): Mechanisms of augmented segment shortening in nonischemic areas during acute ischemia of the canine left ventricle. *Circ. Res.* 43, 652-657.

19. Nicklas, J. M., L. C. Becker and B. H. Bulkey (1985): Effects of repeated brief coronary occlusion on regional left ventricular function and dimension in dogs. *Am. J. Cardiol.* 56, 473-478.

20. Preuss, K. C., G. J. Gross, H. L. Brooks and

D. C. Warltier (1987): Time course of recovery of »stunned« myocardium following variable periods of ischemia in conscious and anesthetized dogs. *Am. Heart. J.* 114, 696-700.

21. Rahimtoola, S. H. (1985): A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 72, V-123.

22. Rahimtoola, S. H. (1989): The hibernating myocardium. *Am. Heart. J.* 117, 211-221.

23. Rolf, N., A. Meißner, H. Van Aken, T. P. Weber, D. Hammel and T. Möllhoff (1997): The effects of thoracic epidural anesthesia on functional recovery from myocardial stunning in propofol-anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 84, 110-118.

24. Rowe, G. T., N. H. Manson, M. Caplan and M.L. Hess (1983): Hydrogen peroxide and hydroxyl radical mediation of activated leukocyte

depression of cardiac sarcoplasmic reticulum: participation of the cyclooxygenase pathway. *Circ. Res.* 53, 584-587.

25. Taegtmeyer, H., A. F. C. Roberts and A. E. G. Raine (1985): Energy metabolism in reperfused heart muscle: metabolic correlates to return of function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 6, 864-871.

26. Vroom, M. and H. B. van Wezel (1996): Myocardial stunning, hibernation and ischemic preconditioning. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 10, 789-799.

**Anschrift des Verfassers:**

Dr. Frank Vennemann, Gasselstiege 334, 48159 Münster

Tierärztl. Umschau 56, 141 – 145 (2001)

Aus der wissenschaftlichen Abteilung der Fa. Essex Tierarznei, München

## Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Kombinationspräparates Otomax® zur Behandlung der Otitis externa beim Hund

von Nicola Franz

(7 Abbildungen, 5 Tabellen, 8 Literaturangaben)

**Kurztitel:** Behandlung der Otitis externa mit einem Kombinationspräparat mit Gentamicin, Clotrimazol und Betamethason

**Stichworte:** Otitis externa – Hund – Kombinationspräparat – Gentamicin/Clotrimazol/Betamethason

### Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Anwendungsbeobachtung, die in 36 Kleintierpraxen in ganz Deutschland durchgeführt wurde, sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Otomax® zur Behandlung der Otitis externa geprüft werden. Die Hunde wurden nach Gebrauchsinformation über 7 Tage mit Otomax® behandelt.

Insgesamt wurde der Behandlungserfolg bei 628 Hunden beurteilt. Eine klinische Untersuchung wurde am Tag 0, am Tag 7 und am Tag 13 durchgeführt. Beurteilt wurden die Rötung und die Schwellung der Ohren sowie Farbe, Menge und Geruch des Exsudats.

Am Tag 13 wurde zusätzlich eine Endbeurteilung über den Behandlungserfolg abgegeben. 86% der Fälle wurden als »sehr gut« oder »gut« beurteilt.

Die Anwendungsbeobachtung bestätigt die guten Erfolge von Otomax® in den USA, wo das Produkt seit 10 Jahren ausgesprochen erfolgreich auf dem Markt ist.

### Abstract

**Efficacy and safety of Otomax® for the treatment of Otitis externa in dogs**

**Keywords:** Otitis externa – dog – combination of Gentamicin / Clotrimazol / Betamethasone

In this study, conducted in 36 small animal practices in Germany, the safety and efficacy of Otomax® for the treatment of otitis externa was examined. 628 dogs were included in this study. All dogs were treated for 7 days with Otomax®, as described in the leaflet.